

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 60-051105

(43) Date of publication of application : 22.03.1985

(51) Int.CI.

A61K 9/10

A61K 31/557

(21) Application number : 58-159736

(71) Applicant : GREEN CROSS CORP:THE

(22) Date of filing : 30.08.1983

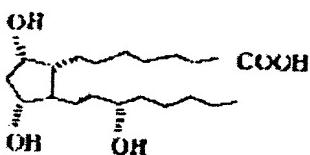
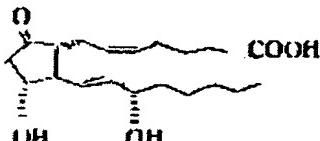
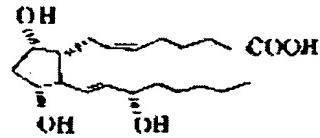
(72) Inventor : MIZUSHIMA YUTAKA
YOKOYAMA KAZUMASA
OKAMOTO HIROYUKI
SUYAMA TADAKAZU

(54) FATTY EMULSION OF PROSTAGLANDIN

(57) Abstract:

PURPOSE: The titled emulsion suitable especially for intravenous administration, having stability as a drug, obtained by adding at least one prostaglandin selected from PGF_{2α}, RGE2, and PGF_{1α} to a fatty emulsion consisting of an oil component such as soybean oil, phospholipid, water, etc.

CONSTITUTION: At least one prostaglandin selected from prostaglandin F_{2α} shown by the formula I, prostaglandin E₂ shown by the formula II, and prostaglandin F_{1α} shown by the formula III is added to 5W50w/v% oil component (e.g., soybean oil, etc.), 5W30pts.wt. phospholipid (e.g., phosphatidylserine, etc.) based on 100pts.wt. oil component, and, if necessary, an emulsifying auxiliary, stabilizer, high polymer substance, etc., to give a fatty emulsion. This prostaglandin has biological action such as contracting action on smooth muscle, hypotensive action, hypertensive action, inhibitory action on fat decomposition, suppressing action on secretion of gastric juice, action on central nervous system, reducing action on adhesion of blood platelet, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

SPECIFICATION

1. Title of the Invention

PROSTAGLANDIN FAT EMULSION

2. Claim

(1) A fat emulsion containing at least one kind of prostaglandin selected from prostaglandin F_{2α}, prostaglandin E₂ and prostaglandin F_{1α}.

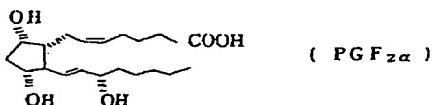
3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a prostaglandin fat emulsion.

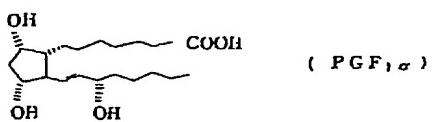
It is known that prostaglandins have generally a pharmacological nature. For example, they have action of stimulating a smooth muscle to reduce a blood pressure, and an antilipolytic action, and inhibit aggregation of platelets. And, for this reason, they are effective in treatment of hypertension, thrombosis, asthma, and stomach and intestine ulcer, labor pain inducement and termination of pregnant mammals, and prevention of arterial sclerosis. They are fat-soluble substances, and are obtained from each organ of an animal secreting prostaglandins in a living body, at an extremely small amount.

Among prostaglandins, prostaglandin F_{2α} (hereinafter,

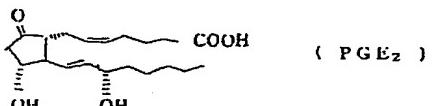
abbreviated as PGF_{2α}), prostaglandin E₂ (hereinafter, abbreviated as PGE₂), and prostaglandin F_{1α} (hereinafter, abbreviated as PGF_{1α}) (hereinafter, these prostaglandins are collectively abbreviated as PG) are represented by the following structural formulas, respectively.



(PGF_{2α})



(PGF_{1α})



(PGE₂)

They have biological actions such as action of constricting a smooth muscle such as a uterine muscle and isolated small intestine, depressor action, and pressor action, as well as antilipolytic action, action of arresting gastric secretion, action on a central nervous system, decrease in platelet adhesion property, action of arresting platelet aggregation and thrombus formation, epidermal proliferating action and action of stimulating keratinization, respectively.

However, when this useful PG is applied to a drug, its chemical instability becomes a barrier.

The present inventors variously studied in order to overcome instability of PG and, as a result, found out that PG enclosed in a fat emulsion (hereinafter, abbreviated as

PG•lipo) stabilizes the PG and allows for intravenous administration, which resulted in completion of the present invention.

An object of the present invention is to provide a stable PG preparation, and a gist of the present invention is a fat emulsion containing at least one kind of prostaglandin selected from PGF_{2α}, PGE₂, and PGF_{1α}.

PG used in the present invention is PGF_{2α}, PGE₂, and PGF_{1α}.

In the present invention, as the fat emulsion, for example, a lipid emulsion consisting of an oil ingredient (e.g. soybean oil), a phospholipid and water is mainly exemplified, a blending amount of each ingredient in this example is as follows: an oil ingredient (soybean oil) is 5 to 50 w/v%, a phospholipid is 1 to 50 parts, preferably 5 to 30 parts relative to 100 parts of an oil ingredient, and water may be an appropriate amount. Further, if necessary, an emulsification aid [e.g. an amount of up to 0.3% (w/v) of fatty acid of a carbon number of 6 to 22, preferably 12 to 20, or a physiologically acceptable salt thereof], a stabilizer [e.g. an amount of 0.5% (w/v), preferably 0.1% (w/v) or less of cholesterol or an amount of 5% (w/v), preferably 1% (w/v) or less of phosphatidic acid], a high-molecular substance [e.g. albumin, dextran, vinyl polymer, nonionic surfactant, gelatin, or hydroxyethyl starch at 0.1 to 5 parts by weight, preferably 0.5 to 1 part by weight relative to 1 part by weight of PG], and an isotonic agent (e.g. glycerin,

glucose etc.) may be added. A content of PG in a fat emulsion can be conveniently increased or decreased depending on a form and utility of an emulsion and, generally, PG is sufficiently contained in the emulsion at an extremely small amount, for example, 100 to 0.2 µg/ml.

Herein, as an oil ingredient, for example, a soybean oil, a high purity purified soybean oil is used, preferably, a high purity purified soybean oil (purity: containing 99.9 % or more of triglyceride, diglyceride and monoglyceride) obtained by further purifying a purified soybean oil by, for example, a steam distillation method is used.

As phospholipid, phosphatidylserine, phosphatidylglycerin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol, and sphingomyelin, and a mixture thereof (egg-yolk phospholipid, soybean phospholipid etc.) are used. As egg-yolk phospholipid and soybean phospholipid, purified phospholipids are suitable, and they can be prepared by a fractionating method with an organic solvent which is a conventional method. That is, for example, 130 g of crude egg-yolk phospholipid is dissolved in 200 ml of cold n-hexane and 100 ml of cold acetone, 1170 ml of cold acetone is gradually added under stirring, insolubles are fractionation-recovered, and are dissolved again in 260 ml of cold n-hexane and 130 ml of cold acetone. Under stirring, 1170 ml of cold acetone is added again, insolubles are

fractionation-recovered, and a solvent is distilled off to obtain 60 g of a dried product. This contains 70 to 80% of phosphatidylcholine, and 12 to 25% of phosphatidylethanolamine and, as other phospholipid, contains phosphatidylinositol, phosphatidylserine, and sphingomyelin [D. J. Hanahan et al., J. Biol. Chem., 192, 623-628 (1951)].

As fatty acid of a carbon number of 6 to 22 as an emulsification aid, any can be used as far as it can be added to a medicament. This fatty acid may be either straight or branched, and it is preferable to use linear stearic acid, oleic acid, linoleic acid, palmitic acid, linolenic acid, or myristic acid etc. As a salt thereof, a physiologically acceptable salt such as an alkali metal salt (sodium salt, potassium salt etc.), and an alkaline earth metal salt (calcium salt etc.) can be used.

As cholesterol or phosphatidic acid as a stabilizer, any can be used as far as it can be used for a medicament.

As albumin, a vinyl polymer, or a nonionic surfactant used as a high-molecular substance, the following is preferable. That is, as albumin, human-derived albumin is used from a problem of antigenicity.

Examples of the vinyl polymer include polyvinylpyrrolidone.

In addition, as the nonionic surfactant, polyalkylene glycol (e.g. polyethylene glycol having an average molecular weight of 1000 to 10000, preferably 4000 to 6000), a

polyoxyalkylene copolymer (e.g. a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer having an average molecular weight of 1000 to 20000, preferably 6000 to 10000), hardened castor oil polyoxyalkylene derivative (e.g. hardened castor oil polyoxyethylene-(40)-ether, hardened castor oil polyoxyethylene-(20)-ether, hardened castor oil polyoxyethylene-(100)-ether etc.), and a castor oil polyoxyalkylene derivative (e.g. castor oil polyoxyethylene-(20)-ether, castor oil polyoxyethylene-(40)-ether, castor oil polyoxyethylene-(100)-ether etc.) can be used.

The fat emulsion of the present invention is prepared, for example, by the following method.

That is, the fat emulsion of the present invention can be prepared by mixing and heating predetermined amounts of an oil ingredient (soybean oil), phospholipid, PG and other aforementioned additive to obtain a solution, performing homogenization-treating using a normally used homogenizer (e.g. pressure ejection-type homogenizer, ultrasound homogenizer etc.) to prepare a water in oil-type dispersion liquid, then, adding a necessary amount of water thereto, and performing homogenization with the aforementioned homogenizer to convert this into an oil-in-water-type emulsion. Depending on convenience of preparation, an additive such as a stabilizer and an isotonic may be added after production of a fat emulsion.

The thus obtained fat emulsion preparation is extremely fine, an average molecular weight thereof is 1 μ or less, and storage stability thereof is extremely better.

The fat emulsion of the present invention is parenterally administered by injection or the like and, particularly, intravenous administration is preferable. For example, administration of it is performed by continuous infusion of 1 to 100 μ g of PG at a ratio of 0.02 to 0.2 ng/Kg/min into vein once a day.

In the fat emulsion of the present invention, PG contained therein is stabilized, the pharmacological action of PG is strongly exerted, and the emulsion has lesion selectivity, and effective therapy is possible.

Further, intravenous administration is possible, pharmacological action • drug efficacy are stable, an administration amount is small and, therefore, side effect occurs little.

Moreover, a side effect such as swelling, dull pain, flare and fever which is easily caused at an injected location occurs little.

Examples showing Experimental Examples and Preparation Examples of the fat emulsion of the present invention will be shown below, and the present invention will be specifically explained, but the present invention is not limited by them.

Experimental Example

A LD₅₀ value at intravenous administration of the present preparation prepared according to Example 1 later in a rat is 200 ml/Kg weight or more as a 10% fat emulsion, and 150 ml/Kg weight or more as a 20% fat emulsion and, when injected by dropping at a normal rate, hemolysis phenomenon was not recognized at all.

Example 1

3.6 g of egg-yolk lecithin, 900 µg of PGF_{2α}, 0.15 g of sodium palmitate and 0.15 g of phosphatidic acid were added to 30 g of a purified soybean oil, and this was heated to dissolve at 45 to 65°C. To this was added 200 ml of distilled water, then, 7.5 g of Japanese Pharmacopoeia glycerin was added, distilled water for injection at 20 to 40°C was added to a total amount of 300 ml, and this was roughly emulsified with a homomixer.

This was passed ten times under a pressure of a first stage of 120 Kg/cm² and a total pressure of 500 Kg/cm² using a Manton-Gaulin-type homogenizer to emulsify the materials. Thereby, a fat emulsion containing uniformized extremely fine PGF_{2α} was obtained. An average particle diameter of this emulsion was 0.2 to 0.4 µ, and a particle of 1 µ or more was not contained.

Example 2

3.0 g of soybean lecithin, 850 µg of PGF_{1α}, 0.10 g of sodium linoleate and 0.15 g of phosphatidic acid were added to 35 g of a purified soybean oil, and this was heated to dissolve at 40 to 60°C. To this was added 200 ml of distilled water, then, 7.5 g of Japanese Pharmacopoeia glycerin was added, distilled water for injection at 20 to 40°C was added to a total amount of 300 ml, and this was roughly emulsified with a homomixer.

This was passed ten times under a pressure of a first stage of 120 Kg/cm² and a total pressure of 500 Kg/cm² using a Manton-Gaulin-type homogenizer, to emulsify the materials. Thereby, a fat emulsion containing uniformized extremely fine PGF_{1α} was obtained. An average particle diameter of this emulsion was 0.2 to 0.4 µ, and a particle of 1 µ or more was not contained.

Example 3

4.0 g of egg-yolk lecithin, 800 µg of PGE₂, 0.20 g of sodium stearate and 0.20 g of cholesterol were added to 25 g of a purified soybean oil, and this was heated to dissolve at 50 to 65°C. To this was added 200 ml of distilled water, then, 7.5 g of Japanese Pharmacopoeia glycerin was added, and distilled water for injection at 20 to 40°C was added to a total amount of 300 ml, and this was roughly emulsified with a homomixer.

This was passed ten times under a pressure of a first stage

of 120 Kg/cm² and a total pressure of 500 Kg/cm² using a Manton-Gaulin-type homogenizer, to emulsify the materials. Thereby, a fat emulsion containing uniformized extremely fine PGE₂ was obtained. An average particle diameter of this emulsion was 0.2 to 0.4 μ , and a particle of 1 μ or more was not contained.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑪ 公開特許公報 (A)

昭60-51105

⑤Int.Cl.⁴A 61 K 9/10
31/557

識別記号

厅内整理番号

6742-4C
6664-4C

④公開 昭和60年(1985)3月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑥発明の名称 プロスタグランジン脂肪乳剤

⑦特 願 昭58-159736

⑧出 願 昭58(1983)8月30日

⑨発明者 水島 裕 川崎市高津区菅生2095 聖マリアンナ医科大学内
 ⑩発明者 横山 和正 豊中市寺内2-7番2-201
 ⑪発明者 岡本 浩之 明石市朝霧町2丁目9番18号
 ⑫発明者 須山 忠和 京都府綾喜郡田辺町松井ヶ丘4丁目3番7号
 ⑬出願人 株式会社 ミドリ十字 大阪市東区今橋1丁目15番地の1
 ⑭代理人 弁理士 高島 一

明細書

1. 発明の名称

プロスタグランジン脂肪乳剤

2. 特許請求の範囲

(1) プロスタグランジン F_{2α}、プロスタグランジン E₂ およびプロスタグランジン F_{1α}から選ばれた少なくとも1種のプロスタグランジンを含有する脂肪乳剤。

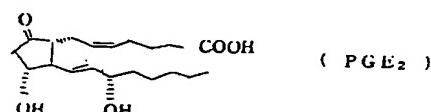
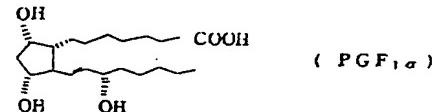
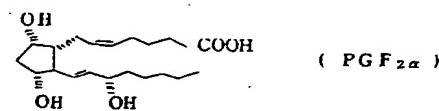
3. 発明の詳細な説明

本発明は、プロスタグランジン脂肪乳剤に関するものである。

プロスタグランジンは一般に炎症的性質をもつことが知られている。例えば、それらは平滑筋を刺激し、血圧を下げる作用と抗脂肪分解作用をもち、また血小板の凝集を阻害する。そしてそれ故に、高血圧症、血栓症、喘息、胃と腸の疾患の治療や妊娠・哺乳期の陣痛誘発と中絶および動脈硬化の予防に有効である。それらは脂溶性物質で、生体内にプロスタグランジンを分泌する動物の各

器管からごく少量得られる。

プロスタグランジン類中、プロスタグランジン F_{2α} (以下、PGF_{2α} と略す) プロスタグランジン E₂ (以下、PGE₂ と略す) プロスタグランジン F_{1α} (以下、PGF_{1α} と略す) (以下、これらプロスタグランジン類を総称して PG と略す) は、各々次の構造式で表わされ、



それぞれ子宮筋及び摘出小腸等の平滑筋収縮作用、降圧作用、昇圧作用をはじめとして抗脂肪分解作用、胃液分泌の阻止作用、中枢神経系への作用、血小板粘着性の減少及び血小板凝集と血栓形成の阻止作用及び表皮増殖作用と角質化の刺激作用等の生物学的作用を有する。

しかしながら、この有用なPGを医薬へ適用する際、その化学的不安定性が障害となる。

本発明者らは、PGの不安定性を解消すべく種々研究した結果、PGを脂肪乳剤に包含させたもの（以下、PG-lipoと略称する。）は、前記PGを安定化するとともに静脉内投与を可能とすることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、安定なPG製剤を提供することを目的とし、その要旨は、PGF_{2α}、PGE₂、PGF_{1α}から選ばれた少なくとも1種のプロスタグランジンを含有する脂肪乳剤である。

本発明で使用されるPGはPGF_{2α}、PGE₂、PGF_{1α}である。

本発明において脂肪乳剤としては、たとえば、

に極微量、たとえば100~0.2μg/ml含有させることで十分である。

ここにおいて、油成分、たとえば大豆油として高純度の精製大豆油が使用され、好ましくは、精製大豆油をたとえば水蒸気蒸留法により更に精製して得た高純度の精製大豆油（純度：トリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドとして99.9%以上含有）が使用される。

リン脂質としては、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなど、これらの混合物（卵黄リン脂質、大豆リン脂質など）などが用いられる。卵黄リン脂質、大豆リン脂質などは精製されたものが好適であり、これは溶媒の有機溶媒による分画法によつて説明することができる。すなわち、たとえば粗卵黄リン脂質130gを冷ローハキサン200mlおよび冷アセトン100mlに溶解後、攪拌下、徐々に冷アセトン1170mlを添加し、不溶物をろ別回収し、再び

主として、油成分（たとえば、大豆油）、リン脂質、水などよりなるものが例示され、この例における各成分の配合量は油成分（大豆油）5~50w/v%、油成分100部に対してリン脂質1~50部、好ましくは5~30部であり、水は適量でよい。更に、必要に応じて英乳化補助剤〔たとえば、0.3%（w/v）までの既の炭素数6~22、好ましくは12~20の脂肪酸またはその生理的に受入れられる塩など〕、安定化剤〔たとえば、0.5%（w/v）、好ましくは0.1%（w/v）以下の既のコレステロール類または5%（w/v）、好ましくは1%（w/v）以下の既のホスファチジン酸など〕高分子物質〔たとえば、PG1重錠部ICに対して0.1~5重錠部、好ましくは0.5~1重錠部のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロースなど〕、等張化剤〔たとえば、グリセリン、ブドウ糖など〕などを添加することもできる。PGの脂肪乳剤中の含有量は、乳剤の形態および用途によつて適宜増減できるが、一般には当該乳剤中

冷ローハキサン260mlおよび冷アセトン130mlに溶解する。搅拌下、再び冷アセトン1170mlを加え、不溶物をろ別回収したのち、溶媒を除去し、乾燥物60gを得る。このものは、ホスファチジルコリンを70~80%、ホスファチジルエタノールアミンを12~25%含有し、これ以外のリン脂質として、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンを含有する。〔D. J. Hanahan et al. J. Biol. Chem., 192, 623~628 (1951)〕。

乳化補助剤としての炭素数6~22の脂肪酸は、医薬品に添加可能なものであれば使用できる。この脂肪酸は直鎖状、分枝状のいずれでもよいが、直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、バルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などを用いるのが好ましい。これらの塩としては、生理的に受け入れられる塩、たとえばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属（カルシウム塩など）などを用いることができる。

安定化剤としてのコレステロールやホスファチジン酸は医薬用として使用が可能なものであれば使用できる。

高分子物質として用いられるアルブミン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤としては次のもののが好ましい。すなわちアルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものを用いる。

ビニル重合体としては、ポリビニルビロリドンなどを挙げることができる。

また、非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール（たとえば、平均分子量1000～10000、好ましくは4000～6000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（たとえば、平均分子量1000～20000、好ましくは6000～10000のポリオキシエチレン—ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン—(40)—エーテル、同—(20)—エーテル、同—(100)—エーテルなど）、ヒマシ

本発明の脂肪乳剤は注射など非経口で投与し、特に静脈投与が好ましい。たとえば、その投与はPGとして1～1.00μg、0.02～0.2ng/Kg/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することにより行なう。

本発明の脂肪乳剤は、そこに含有されるPGが安定化されPGの凝集作用が強力に発押され、また病巣選択性があり、効果的な治療が可能である。

更にまた、静脈投与が可能であり、速効作用・薬効が安定し、投与量も少なくてよく、従つて副作用の発生も少ない。

しかも、注入局所におこりがちな腫脹、疼痛、発赤、発熱などの副作用の発生もない。

以下に本発明の脂肪乳化剤の実験例と製造例を示す実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実験例

後記実験例1に準じて製造した本発明製剤のラットにおける静脈内投与におけるLD₅₀値は10ml脂肪乳剤として200ml/Kg体重以上、20%

油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえば、ヒマシ油ポリオキシエチレン—(20)—エーテル、同—(40)—エーテル、同—(100)—エーテルなどを用いることができる。

本発明の脂肪乳剤は、たとえば次の方法によつて製造される。

すなわち、所定量の油成分（大豆油）、リン脂質、PG、およびその他前記の添加剤などを混合、加熱して溶液となし、専用のホモジナイザー（たとえば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなど）を用いて均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに必要量の水を加え、再び、前記ホモジナイザーで均質化を行なつて水中油型乳剤に変換することにより本発明の脂肪乳剤を製造することができる。製造上の都合によつては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張剤などの添加剤を加えてよい。

かくして得られる脂肪乳剤製剤は、極めて微細で、その平均分子量は1μ以下であり、その保存安定性はきわめて良好である。

*↑ ↓ ? SR 2月
第4頁 7月
→ ←*
脂肪乳剤として150ml/Kg体重以上であり、通常の速度で点滴注入すれば溶血現象は全く認められなかつた。

実験例1

精製大豆油30gに卵黄レシチン3.6g、PGF_{2α}900μg、パルミチン酸ナトリウム0.15gおよびホスファチジン酸0.15gを加え、45～65℃で加熱溶解させた。これに蒸留水200mlを加え、次いで、日本薬局方グリセリン7.5gを加え、20～40℃の注射用蒸留水で全量を300mlとし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントンガワリン型ホモジナイザーを用い、1段目120Kg/cm²、合計500Kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細なPGF_{2α}を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は0.2～0.4μであり、1μ以上の粒子を含有しなかつた。

実験例2

精製大豆油35gに大豆レシチン3.0g、PGF_{1α}850μg、リノール酸ナトリウム0.10gおよび

特開昭60- 51105(4)

ホスフアチジン酸 0.15g を加え、40～60℃で加熱溶解させた。これに蒸留水 200ml を加え、次いで、日本薬局方グリセリン 7.5g を加え、20～40℃の注射用蒸留水で全量を 300ml とし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントシーガウリン型ホモジナイザーを用い、1段目 120kg/cm²、合計圧 500kg/cm² の加圧下で 10 回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細な PGF_{1α} を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は 0.2～0.4μ であり、1μ 以上の粒子を含有しなかつた。

実施例 3

精製大豆油 25g に卵黄レシチン 4.0g、PGE₂ 800μg、ステアリン酸ナトリウム 0.20g およびコレステロール 0.20g を加え、50～65℃で加熱溶解させた。これに蒸留水 200ml を加え、次いで、日本薬局方グリセリン 7.5g を加え、20～40℃の注射用蒸留水で全量を 300ml とし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントシーガウリン型ホモジナイザーを

用い、1段目 120kg/cm²、合計圧 500kg/cm² の加圧下で 10 回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細な PGE₂ を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は 0.2～0.4μ であり、1μ 以上の粒子を含有しなかつた。

特許出願人 株式会社ミドリ十字

代理人 弁理士 高島